

SEARCH:

Submit Query

[GO TO ADVANCED SEARCH](#)

LOGGED IN AS:

- JASON LEE DE FRANCESCO
- Logout

- [HOME](#)
- [SEARCH PATENTS](#)
- [CHEMICAL SEARCH](#)
- [DATA SERVICES](#)
- [HELP](#)

- [My Account](#)
- [My Portfolios](#)
- [My Alerts](#)
- [My Saved Searches](#)
- [Invite a Friend](#)

Portfolio:

Add to portfolio Choose  or add to a new portfolio, named

Go

Title:

AGENT FOR INHIBITING TYROSINASE ACTIVITY

Document Type and Number:

Japanese Patent JP06100433

Kind Code: A

Abstract:

PURPOSE: To provide a tyrosinase activity inhibiting Inventors:
agent having high tyrosinase activity inhibiting effect, Miura, Yasutaka
high chemical stability and low toxicity and useful as Kinoshita, Yasuhiro
a melanogenesis inhibiting agent. Yamamoto, Yoshikazu
Takahashi, Kunio

CONSTITUTION: A tyrosinase activity inhibiting Koyama, Kiyotaka
agent expressed by formula I (R1 is H, 1-9C alkyl or Kinoshita, Kaoru
1-9C alkenyl), formula II (R2 is 2-9C alkyl or 2-9C Application Number:
alkenyl) or formula III (R3 and R4 are H, 1-9C alkyl JP199300019466
or 1-9C alkenyl), especially 6,6'-di-n-propyl-2,2',4,4'- Publication Date:
tetrahydroxydiphenylmethane. The tyrosinase activity 04/12/1994
inhibiting agent has low toxicity and stimulation to Filing Date:
the skin and high stability to light, heat, various 08/05/1993
cosmetic bases and additives and is usable in Referenced by:
combination with these cosmetic bases, additives, etc. View patents that cite this patent
Export Citation:
Click for automatic bibliography generation
Assignee:

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

NIPPON PAINT CO LTD

International Classes:

(IPC1-7): A61K7/48; //A23K1/16; A61K7/00; A61K31/05; A61K31/05

Copyright 2004-2009 FreePatentsOnline.com. All rights reserved. [Privacy Policy](#) & [Terms of Use](#).

- [Home](#)
- [Search Patents](#)
- [Data Services](#)
- [Help](#)
- [Contact us](#)
- [Advertise on this Site](#)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-100433

(43)公開日 平成6年(1994)4月12日

(51)Int.Cl⁵ 課別記号 厅内整理番号 F I 技術表示箇所
A 6 1 K 7/48 9051-4C
7/00 C 9164-4C
X 9164-4C
31/05 A D D 9283-4C
A E D 9283-4C

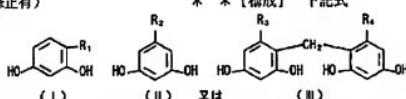
審査請求、未請求、請求理由の数 5(全 5 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平5-194666	(71)出願人	000230054 日本ペイント株式会社 大阪府大阪市北区大淀北2丁目1番2号
(22)出願日	平成5年(1993)8月5日	(72)発明者	三浦 雄▲高▼ 大阪府寝屋川市池田中町19番17号 日本ペ イント株式会社内
(31)優先権主張番号	特願平4-208808	(72)発明者	木下 錠祐 大阪府寝屋川市池田中町19番17号 日本ペ イント株式会社内
(32)優先日	平4(1992)8月5日	(72)発明者	山本 好和 大阪府寝屋川市池田中町19番17号 日本ペ イント株式会社内
(33)優先権主張国	日本(JP)	(74)代理人	弁理士 青山 蔦 (外2名) 最終頁に統く

(54) [発明の名称] チヨシナーザ活性照査剤

(57)【賈鈞】

(修正有)



* * [提成] 下記式

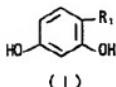
R_a

$\text{---OH} \quad \text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_3\text{---OH}$

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は水素原子または炭素数1～9のアルキル基もしくはアルケニル基であり、 R_5 は炭素数2～9のアルキル基もしくはアルケニル基である。]で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤。

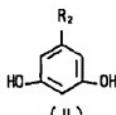
【効果】 上記化合物はチロシナーゼ活性阻害効果が高く、化学的に安定でしかも毒性が低いチロシナーゼ活性阻害剤である。

【特許請求の範囲】
【請求項1】 式
【化1】



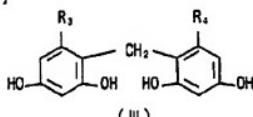
【式中、R1は水素原子または1～9個の炭素原子を有するアルキル基もしくはアルケニル基である。】で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項2】 式
【化2】



【式中、R2は2～9個の炭素原子を有するアルキル基もしくはアルケニル基である。】で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤。

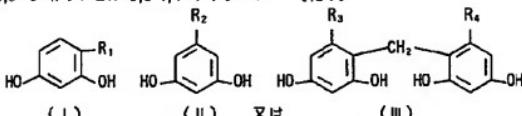
【請求項3】 式
【化3】



【式中、R3およびR4は水素原子または1～9個の炭素原子を有するアルキル基もしくはアルケニル基である。】で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項4】 前記R1およびR2がプロピル基である、請求項3記載のチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項5】 6,6'-ジ-n-ブロビル-2,2'4,4'-テトラハム



【0007】 【式中、R1、R2およびR4は水素原子または炭素数1～9のアルキル基もしくはアルケニル基であり、R3は炭素数2～9のアルキル基もしくはアルケニル基である。】で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤を提供するものであり、そのことにより上記目的が達成される。

【0008】 好ましくは、本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、式(III)で示す化合物の群から選択される少な

* イドロジフェニルメタン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、腐美化粧品、船底塗料用防汚物質および昆虫等によるのメラニン生成阻害剤に有用なチロシナーゼ活性阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来よりチロシナーゼ活性阻害剤としていくつかのフェノール性化合物が知られており、そのいくつかは腐美化粧品等の用途に用いられている。しかしながら、これらには人体に対する安全性、化学的安定性および有効性に問題を有するものが多い。

【0003】 現在、チロシナーゼ活性阻害剤としてはハイドロキノン類および4位に長鎖のアルキル基を有するレゾルシノール類等が知られているが、例えば、特開昭61-21007号、同61-21008号、同61-21009号、同61-21010号、同61-21011号および同61-21012号公報等に記載のハイドロキノンのチロシナーゼ活性阻害様式は不協抗剤であり、生体内の恒常性維持の観点からみると、生体への毒性和懸念される。また、特開平3-28462号公報に記載のレゾルシノールタイプのチロシナーゼ活性阻害剤は4位のアルキル鎖が長いので、水に対する溶解性に劣り、通常の化粧料に良好に用いることができない。そして、従来から用いられているアルブチンには毒性がある。また、特開平4-169515号公報に記載のトランキサム酸はチロシナーゼ活性阻害効果が低いという問題を有する。

【0004】

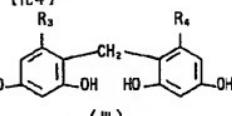
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記従来の問題を解決するものであり、その目的とするところは、チロシナーゼ活性阻害効果が高く、化学的に安定でしかも毒性が低いチロシナーゼ活性阻害剤を得ることにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明は、式

【0006】

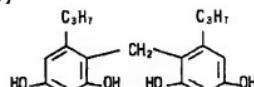
【化4】



くとも1種であり、さらに好ましくは、式

【0009】

【化5】



【0010】で示す構造を有するチロシナーゼ活性阻害剤である。

【0011】上記(I)、(II)及び(III)の式で示す構造を有する化合物を得る方法は特に限界されない。これらの化合物を当業者に周知の方法により合成してもよい。例えば、それぞれ以下の方法により合成することができると。

【0012】(I)の製造方法

まず、アルキルカルボン酸とレゾルシノールとを反応させることにより2,4-ジハイドロキシアルキルフェノンを得る。次に、これを亜鉛と塩化第2水銀とにより得られる亜鉛アマルガムを用いて還元することにより4-アルキルレゾルシノールが得られる。

【0013】(II)の製造方法

まず、1,3-ジメトキシ-5-ベンゾイルクロライドとアルキルマグネシウムプロマイドとを反応させることにより1,3-ジメトキシ-アルキルフェノンを得る。次いで、これを亜鉛と塩化第2水銀とにより得られる亜鉛アマルガムを用いて還元する。さらに10から15ccの濃塩酸を1時間ごとに添加することにより反応を促進させる。反応終了後冷却後、周知の方法で精製を行うことにより5-アルキルレゾルシノールが得られる。

【0014】(III)の製造方法

まず、1,3-ジメトキシ-5-アルキルベンゼン、フェノキシアセチルクロライド及びアルミニウムクロライドを反応させることにより6,6'-ジアルキル-2,2',4,4'-テトラメトキシフェニルメタンを得る。これを周知の方法で加水分解することにより6,6'-ジアルキル-2,2',4,4'-テトラハイドロキシフェニルメタンが得られる。

【0015】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤を化粧料に用いる場合は、式(I)、(II)及び(III)で示される少なくとも1種の化合物を選択して混合し、化粧料によく利用される基剤(例えば、オリーブ油およびミンク油のような油脂類、ラノリンおよび蜜ロウのようなワックス、ワセリンおよびスクワランのような炭化水素系類、パルミチン酸イソプロピルのようなエステル類、セチルアルコールおよびラウリルアルコールのような高級アルコール類、ステアリン酸およびパルミチン酸のような高級脂肪酸、コレステロールのようなステロール類)およびアルコール類(例えば、エタノール、イソブロピルアルコールおよびブロビングリコール)などに溶解もしくは分散させて各種の化粧料(例えば、クリーム、乳液、化粧水液、パックおよび洗顔料の様々な各種基礎化粧料、ファンデーション、ほほ紅、ブラッシャーおよびリップスティックの様々な各種メーキャップ料、および石鹼、シャンプー、リンス、香水およびオーデコロンその他の化粧料)に広範囲に適用できる。この場合に、各種化粧品添加剤(例えば、各種界面活性剤、溶剤、色素、香料、防腐剤、抗酸化剤、保濕剤、ビタミンおよび動植物抽出物その他の添付剤)とも併用できる。また、前記各種化

粧料の形状は、溶液、エマルジョン、軟膏、オイル、ワックス、ゲル、ソル、粉末およびスプレー等の各種形状で適用することができる。

【0016】チロシナーゼ活性阻害剤の各種化粧料中の配合量は、その使用形態により適宜選択・変化させることができる。原則的には、有効量存在させればよい。一般的には化粧料組成物中(總重量に対して)0.001~20重量%、好ましくは0.1~5重量%配合するのがよい。

【0017】本発明のチロシナーゼ活性阻害剤は、皮膚に対する親和性及び刺激性が低く、光および熱に対する安定性が高く、さらには各種化粧品基材および添加剤に対する安定性も高く、これらの各種化粧品基材、添加剤等とも併用することができる。

【0018】

【実施例】以下実施例により本発明をさらに詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。

【0019】

【合成例1】

4-エチルレゾルシノールの合成

20 162gの硫酸に35gの塩化亜鉛を溶解した。次に110gのレゾルシノールを加え150°Cで20分間反応させた。反応終了後冷却後、常法により精製して化合物2,4-ジハイドロキシエチルフェノン100gを得た。次に400gの亜鉛と20gの塩化第2水銀により得た亜鉛アマルガムに300ccの水、300ccの濃塩酸及び100gの2,4-ジハイドロキシエチルフェノンを加え、還元した。さらに10から15ccの濃塩酸を1時間ごとに添加した。反応終了後冷却後、反応液を塩化ナトリウムで飽和し、エーテルで抽出し、88gの4-エチルレゾルシノールを得た。

【0020】

【合成例2】

5-メチルレゾルシノールの合成

100gの1,3-ジメトキシ-5-ベンゾイルクロライドに35gのメチルマグネシウムプロマイドを加えることにより45%の収率で1,3-ジメトキシ-メチルフェノンを得た。次に400gの亜鉛と20gの塩化第2水銀により得た亜鉛アマルガムに300ccの水、300ccの濃塩酸及び100gの1,3-ジメトキシ-メチルフェノンを加え、還元した。さらに10から15ccの濃塩酸を1時間ごとに添加した。反応終了後冷却後、反応液を塩化ナトリウムで飽和し、エーテルで抽出し、40gの1,3-ジメトキシ-5-メチルベンゼンを得た。得られた1,3-ジメトキシ-5-メチルベンゼンにヨウ化水素を加えて窒素置換後、115~125°Cで3時間攪拌し、冷却後塩化メチレンで抽出し、30gの5-メチルレゾルシノールを得た。

【0021】

【合成例3】

6,6'-ジ-*n*-ブロピル-2,2',4,4'-テトラハイドロキシフェニルメタンの合成

70mlのベンゼンに11gの1,3ジメトキシ-5-ブロピルベンゼン、11gフェノキシアセチルクロライド及び9gのアルミニウムクロライドを加え、5°Cで1.5時間攪拌した。氷冷下で塩酸で加水分解後、エーテルで抽出し、6,6'-ジ-n-ブロピル-2,2',3,3'-テトラメトキシジフェニルメタン0.3gを得た。得られた6,6'-ジ-n-ブロピル-2,2',4,4'-テトラメトキシジフェニルメタンにヨウ化水素を加えて115~125°Cで3時間攪拌し、冷却後塩化メチレンで抽出し、0.3gの6,6'-ジ-n-ブロピル-2,2',4,4'-テトラハイドロキシジフェニルメタンを得た。得られた化合物

¹H-NMRと¹³C-NMRチャート図をそれぞれ図1および図2に示す。

[0022]

[実施例]

合成例1~3で得られたチロシナーゼ活性阻害剤および合成例1~3と同様の方法で得られた表2に示された他の阻害剤(特許請求の範囲内および範囲外(対照)の化合物)のチロシナーゼ活性阻害率の測定

以下のように測定を行った。

(1) 反応系試薬
反応系試薬として使用したものは以下の通りである。

基質 : 2mM L-ドーパ(和光純業)
緩衝液 : 0.1M リン酸-カリウム(pH6.8)溶液
阻害剤 : 式(I)で示される化合物、4-エチルレゾルシノール、式(II)で示される化合物、5-メチルレゾルシノール、式(III)で示される化合物、6,6'-ジ-n-ブロピル-2,2',-*

* 4,4'-テトラハイドロキシジフェニルメタン;

各1%溶液

酵素:チロシナーゼ(Sigma社) 0.5mg/ml

[0023] (2)チロシナーゼ活性阻害率の測定

反応液の調製

チロシナーゼ活性の測定に際して、次の表1に示した割合で混合したNo.1、No.2およびNo.3の試料溶液をそれぞれ分光光度計(1ml)に調製した。

[表1]

試料溶液の組成(g)

	No.1	No.2	No.3
緩衝液	0.50	0.50	0.50
基質	—	0.20	0.20
阻害剤	—	—	0.10
イオン交換水	0.48	0.28	0.18

測定

セルに酵素溶液(0.2ml)を加え、添加時より3分後から471nmの吸光度を分光光度計で経時に測定した。No.2の吸光度(Ab.2)の最大値を示す時間でのNo.3の吸光度(Ab.3)およびNo.1の吸光度(Ab.1)を下記式に当てはめて阻害率を計算した。IC₅₀ (チロシナーゼ活性阻害率50%の時のチロシナーゼ活性阻害剤の濃度)を表2に示す。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{1 - (A_{\text{Ab.3}} - A_{\text{Ab.1}}) / (A_{\text{Ab.2}} - A_{\text{Ab.1}})}{1} \times 100$$

[表2]

R		
メチル	8 μM	5000 μM (対照)
エチル	2 μM	700 μM
n-ブロピル	0.9 μM	500 μM
n-ペンチル	0.8 μM	200 μM
n-ヘプチル	0.7 μM	200 μM
n-ノニル	0.9 μM	200 μM
合成例3の化合物		25 μM

[0024]

【発明の効果】チロシナーゼ活性阻害効果が高く、化学的に安定でしかも毒性が低いチロシナーゼ活性阻害剤が提供された。

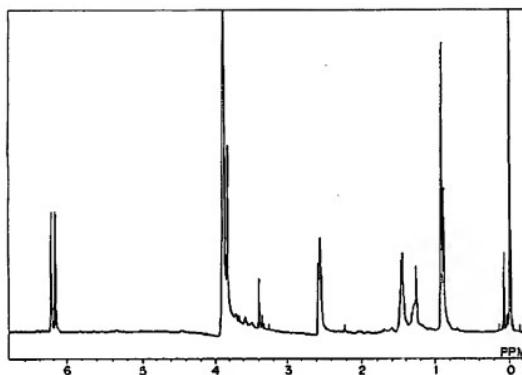
【図面の簡単な説明】

【図1】 合成例3で得られた化合物の¹H-NMRチャート。

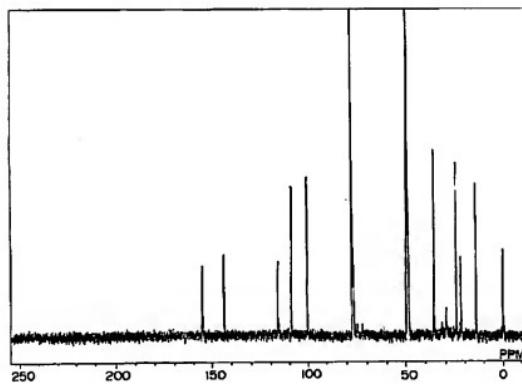
50 【図2】 合成例3で得られた化合物¹³C-NMRチャ

ート。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.*

// A 23 K 1/16

識別記号 廣内整理番号

301 B 9123-2B

F 1

技術表示箇所

(72)発明者 ▲高▼橋 邦夫
埼玉県浦和市本太2-23-6

(72)発明者 小山 清隆
東京都東久留米市中央町4-2-24
(72)発明者 木下 薫
東京都東久留米市学園町1-11-22-201